

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication **2.037.002**
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

(21) N° d'enregistrement national : **69.13814**
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt..... 30 avril 1969, à 14 h 54 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 48 du 31-12-1970.
(51) Classification internationale (Int. Cl.).... **A 61 k 27/00//C 07 c.**
(71) Déposant : ROQUES Bernard, résidant en France (Hauts-de-Seine).

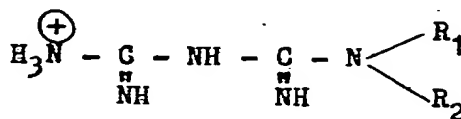
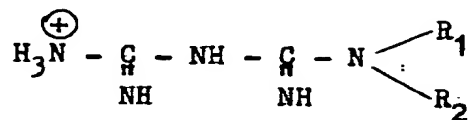
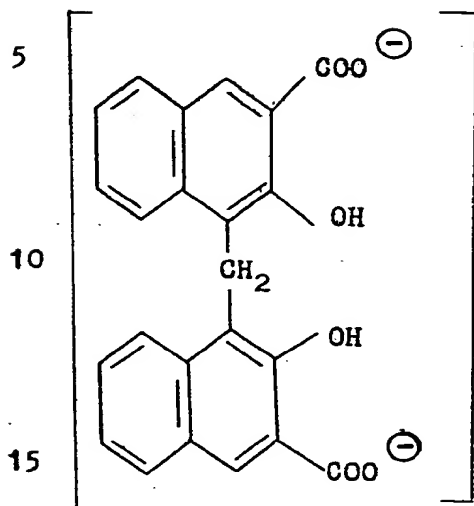
Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, Ingénieurs-Conseils, 55, rue
d'Amsterdam, Paris (8^e).

- (54) **Sels de l'acide pamoïque et de biguanides N-substitués.**

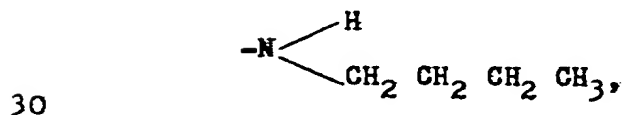
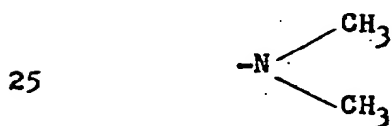
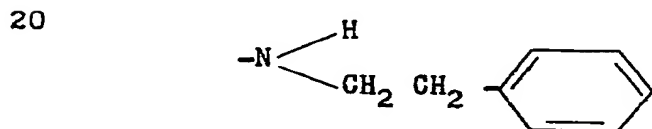
(72) Invention :

- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet des sels de l'acide pamoïque et des biguanides N-substitués, de formule générale :



dans laquelle $-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$ représente un groupe choisi parmi les suivants :



à savoir le pamoate de phenformine, le pamoate de metformine et le pamoate de buformine.

35 Ces sels présentent les propriétés pharmacologiques inhérentes aux biguanides N-substitués à savoir la phenformine, la metformine et la buformine, en particulier les propriétés antidiabétiques, tout en ayant un effet retard particulièrement remarquable que ne possèdent pas ces biguanides.

Ces sels sont donc intéressants comme médicaments hypoglycémisants de longue durée. Leur action retard permet de diminuer la posologie journalière et le nombre de prises journalières et de ce fait d'améliorer la tolérance digestive desdits produits.

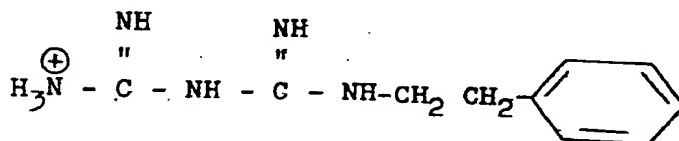
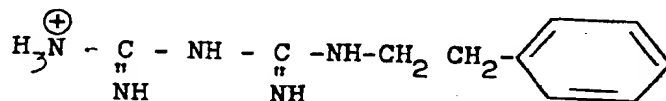
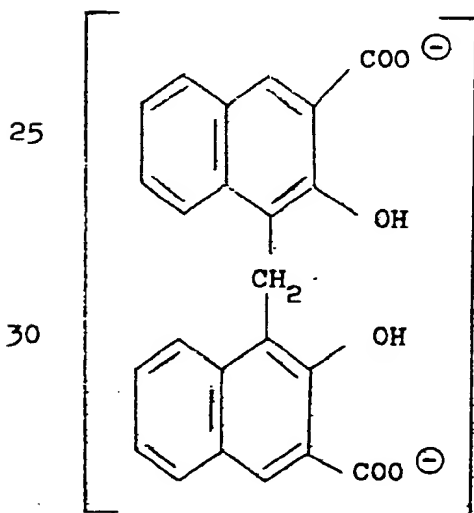
On peut préparer ces sels en faisant réagir un pamoate alcalin (disodique ou dipotassique) sur un halogénhydrat (en particulier le chlorhydrate) d'un biguanide N-substitué choisi dans le groupe comprenant la phenformine, la metformine et la buformine, en milieu aqueux, de préférence à la température ambiante, à raison de 2 équivalents molaires d'halogénhydrate par équivalent molaire de pamoate, et en laissant cristalliser le précipité formé.

Selon une variante, on opère en milieu hydro-alcoolique et on concentre ensuite jusqu'à précipitation du pamoate désiré.

On illustre l'invention par les exemples non limitatifs suivants.

EXEMPLE 1

PREPARATION DU PAMOATE DE DIPHENFORMINE (PAMOATE DE DI-N-β-PHENYLETHYLBIGUANIDE).



A une solution aqueuse de 5 grammes (1 équivalent) de pamoate disodique, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution aqueuse de 5,6 grammes (2 équivalents) de chlorhydrate de phenformine. Le précipité formé en début de réaction se sépare sous forme d'huile qui cristallise lentement à la température ambiante.

Le pamoate de diphenformine obtenu avec un rendement quantitatif et une bonne pureté se présente en fins cristaux jaunes pâles; $F = + 152^{\circ}\text{C}$ (instantané); il est très peu soluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme, soluble dans l'éthanol et le méthanol.

Analyse pour $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_{10}\text{O}_6$ (PM = 798,87)

Calculé % : C = 64,64 H = 5,80 N = 17,53

Trouvé % : C = 64,33 H = 5,54 N = 17,11

Spectre infrarouge (voir graphiques des figures 1 et la ci-joints) - bandes à (cm^{-1}) 3600, 3380, 3200, 1640, 1560, 1540, 1500, 905, 815, 740.

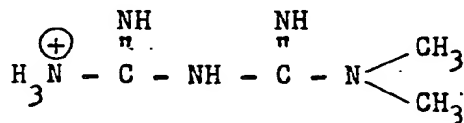
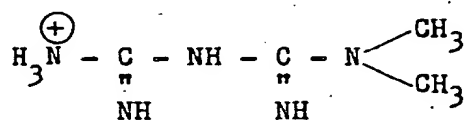
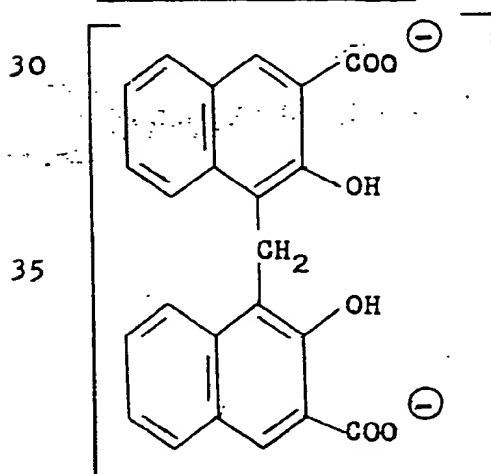
Spectre ultraviolet (voir graphique de la figure 2 ci-joint).

EXEMPLE 2

On procède comme à l'exemple 1, sauf qu'on part d'une solution hydroalcoolique de phenformine à laquelle on ajoute l'acide pamoïque en solution dans l'éthanol. On concentre ensuite jusqu'à précipitation du pamoate de phenformine.

EXEMPLE 3

PREPARATION DU PAMOATE DE METFORMINE (PAMOATE DE DI-N,N-DIMETHYLBIGUANIDE).



A une solution aqueuse de 11,9 grammes de pamoate disodique (1 équivalent) on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution aqueuse de 10 grammes de chlorhydrate de metformine (2 équivalents). Après 24 heures à température ambiante, la solution laisse déposer des cristaux jaune-vert, en forme d'oursins.

On recristallise dans l'eau bouillante. Le pamoate de metformine obtenu a un point de fusion de $F = 258^{\circ}\text{C}$ (instantané); il est soluble dans l'eau bouillante, l'acétone, et l'alcool, insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Analyse pour $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_{10}$ (P.M. 646,18)

Calculé % : C = 57,57 H = 5,92 N = 21,66

Trouvé % : C = 56,89 H = 5,95 N = 21,28

Spectre infrarouge (voir graphiques des figures 3 et 3a ci-joints).

EXEMPLE 4

On procède comme à l'exemple 3, mais on part d'une solution hydroalcoolique de metformine à laquelle on ajoute l'acide pamoïque en solution dans l'éthanol. On concentre jusqu'à précipitation du pamoate de metformine.

On obtient de la même façon le pamoate de buformine.

Les activités pharmacologiques des produits selon l'invention sont illustrées par les essais qui suivent.

1- TOXICITE AIGUE

PAMOATE DE PHENFORMINE

La toxicité aiguë a été effectuée chez la souris d'un poids moyen de $29 \text{ g} \pm 2$. Les animaux ont reçu, per os, le pamoate de phenformine en suspension dans l'eau distillée à raison de 0,5 ml/20 g de poids corporel.

Les résultats obtenus 48 heures après ingestion sont donnés dans le tableau I suivant :

T A B L E A U I

	Doses mg/kg	Nombre d'ani- maux par dose	Nombre de morts par dose	a	b	ab
5	500	10	0	200	0,5	100
	700	10	1	300	2,5	750
	1 000	10	4	500	5	2 500
	1 500	10	6	500	8	4 000
10	2 000	10	10		$\sum ab$	= 7 350

$$DL\ 50 = DL\ 100 - \frac{\sum ab}{10}$$

$$DL\ 50 = 2000 - 735 = 1265\ \text{mg/kg per os}$$

15

Les animaux survivants présentent un aspect normal.

La DL 50 de la phenformine est de 450 mg/kg per os, par comparaison.

2 - RECHERCHE DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DU PAMOATE DE PHENFORMINE

20

PRINCIPE DE L'EXPERIENCE

25

L'administration per os d'une solution de glucose à 50 pour cent détermine chez le rat à jeun depuis environ 48 heures, une augmentation de l'alloxanémie. Selon "Loubatières et Bouyard" le duodéno-jéjunum est particulièrement impliqué dans la formation de cet alloxane libéré à la faveur de l'absorption glucosée.

Le phénomène se traduit par une vague d'hyperalloxanémie considérable, doublée d'une hyperglycémie.

30

PROTOCOLE DE L'EXPERIENCE

35

27 rats mâles d'un poids moyen de 250 g à jeun depuis 48 heures reçoivent per os les uns (animaux témoins) un dispersif en l'occurrence la carboxyméthylcellulose (CMC), les autres (animaux traités), le pamoate de phenformine en suspension dans de la CMC à raison de 250 mg/kg.

40 minutes avant les prélèvements de sang tous les rats reçoivent per os la solution de glucose à 50 pour cent à raison de 2 g/kg.

Les prélèvements sont effectués au plexus ophtalmique 4, 8, 12, 16 et 24 heures après l'administration du produit, à chaque heure il y a 4 ou 5 rats témoins et 4 ou 5 rats traités.

Le sang est recueilli sur fluorure de sodium puis analysé.

RESULTATS

La glycémie est exprimée dans le tableau II suivant en grammes par litre; les chiffres représentent la moyenne de 4 ou 5 rats par lot suivant le cas.

10. T A B L E A U II - T A U X D E G L Y C E M I E

	Temps en heures après l'adminis- tration	Témoins	Animaux traités
15	4	1,534 ± 0,037	1,474 ± 0,023
	8	1,437 ± 0,089	1,205 ± 0,035
20	12	1,572 ± 0,089	1,300 ± 0,046
	16	1,420 ± 0,021	1,220 ± 0,060
25	24	1,420 ± 0,021	1,306 ± 0,025

Les écarts types sont calculés par la formule :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

30

On a également groupé dans un calcul à part tous les témoins des différentes heures et calculé la moyenne générale et l'écart type, ce qui donne : 1,520 ± 0,041.

35 Cette moyenne générale des témoins est représentée sur le graphique de la figure 4 ci-joint par la ligne AB dont l'écart type se trouve aux extrémités. Le graphique de la figure 4a donne les valeurs pour 16 h et 24 h.

On observe ainsi une action remarquable du pamoate de phenformine sur l'hyperglycémie expérimentale provoquée par la méthode ci-dessus, cette action ayant une durée minimum significative d'au moins 24 heures.

5

3 - RECHERCHE DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DU PAMOATE DE METFORMINE

PRINCIPE DE L'EXPERIENCE

10 Le même que celui indiqué ci-dessus pour le pamoate de phenformine.

PROTOCOLE DE L'EXPERIENCE

15 22 rats mâles d'un poids moyen de 250 g à jeun depuis 48 heures reçoivent per os les uns (animaux témoins), un dispersif en l'occurrence la carboxyméthylcellulose (CMC), les autres (animaux traités), le pamoate de metformine en suspension dans la CMC à raison de 500 mg/kg (en tenant compte de la posologie journalière utilisée chez l'homme de la metformine, plus élevée que celle des deux autres biguanides).

20 40 minutes avant les prélèvements de sang tous les rats reçoivent per os la solution de glucose à 50 pour cent à raison de 2 g/kg.

25 Les prélèvements sont effectués au plexus ophtalmique aux heures 4 - 8 - 12 - 16 et 24 après l'administration du produit; à chaque heure il y a 4 rats témoins et 4 ou 5 rats traités.

Le sang est recueilli sur fluorure de sodium puis analysé.

RESULTATS

30 La glycémie est exprimée dans le tableau III suivant en grammes par litre, les chiffres représentent la moyenne de 4 ou 5 rats par lot suivant le cas.

T A B L E A U IIITAUX DE GLYCEMIE

5	<u>Temps en heures après l'administration</u>	<u>Témoins</u>	<u>Animaux traités</u>
	4	± 1,520 ± 0,040	± 1,460 ± 0,025
10	8	± 1,480 ± 0,089	± 1,205 ± 0,030
	12	± 1,510 ± 0,070	± 1,200 ± 0,027
15	16	± 1,464 ± 0,060	± 1,180 ± 0,040
	24	± 1,510 ± 0,050	± 1,380 ± 0,060

20

Les écarts types sont calculés par la formule :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

25

on a également groupé dans un calcul à part tous les témoins des différentes heures et calculé la moyenne générale et l'écart type.

Cette moyenne générale des témoins est représentée sur le graphique de la figure 5 ci-joint par la ligne AB dont l'écart type se trouve aux extrémités.

30

On observe donc une action remarquable du pamoate de metformine sur l'hyperglycémie expérimentale provoquée par la méthode ci-dessus citée, cette action ayant une durée minimum significative d'au moins 24 heures.

35

4 - RECHERCHE DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE
DU CHLORHYDRATE DE METFORMINE

A titre de comparaison, on a également recherché l'action hypoglycémiant du chlorhydrate de metformine.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

20 rats mâles d'un poids moyen de 250 g à jeun depuis 48 heures reçoivent per os les uns (témoins) de l'eau distillée, les autres (traités) le chlorhydrate de metformine en solution dans l'eau distillée à raison de 250 mg/kg).

40 minutes avant le prélèvement de sang tous les rats reçoivent per os la solution de glucose à 50% à raison de 2 g/kg.

Les prélèvements sont effectués au plexus ophtalmique aux heures 4, 8, 12 et 16 après l'administration du produit, à chaque heure il y a 4 rats traités, un seul lot de 4 témoins est utilisé dans cette expérience.

RESULTATS

Glycémie en g/litre (moyenne de 4 rats)			
Témoins			1,410 \pm 0,029
Chlorhydrate de metformine	4 h		1,215 \pm 0,080
"	8 h		1,148 \pm 0,085
"	12 h		1,260 \pm 0,022
"	16 h		1,420 \pm 0,030

(voir graphique de la figure 6)

Le chlorhydrate de metformine agit plus rapidement que le pamoate: en effet on observe déjà une action à 4 heures, l'action maximum étant à 8 heures; toutefois à 16 heures, toute action hypoglycémiante est déjà épuisée, la glycémie est revenue à son taux initial. Le pamoate a une durée d'action beaucoup plus longue et son action est plus régulière.

5 - RECHERCHE DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTEDU CHLORHYDRATE DE PHENFORMINEPROTOCOLE EXPERIMENTAL

12 rats mâles d'un poids moyen de 250 g à jeun depuis 48 heures reçoivent per os les uns (témoins) de l'eau distillée les autres (traités) le chlorhydrate de phenformine en solution dans l'eau distillée à raison de 125 mg/kg.

40 minutes avant le prélèvement de sang tous les rats reçoivent per os la solution de glucose à 50 % à raison de 2 g/kg.

Les prélèvements sont effectués au plexus ophtalmique aux heures 4, 8 et 12 après l'administration du produit, à chaque heure il y a 4 rats traités, un seul lot de 4 témoins est utilisé dans cette expérience.

5

RESULTATS

Glycémie en g/litre (moyenne de 4 rats)

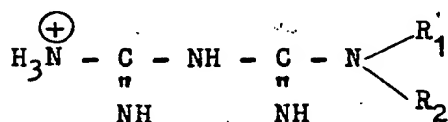
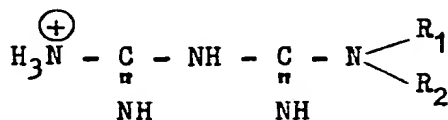
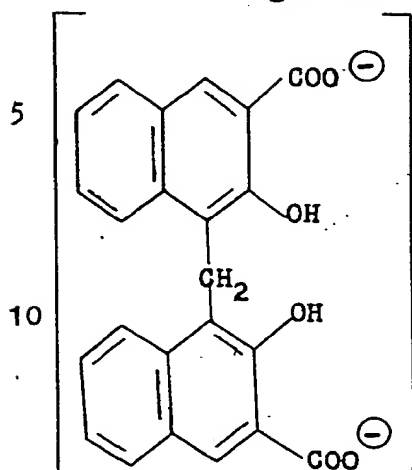
	Témoins		1,420 \pm 0,021
	Chlorhydrate de phenformine 4h		1,205 \pm 0,082
10	"	8h	1,147 \pm 0,080
	"	12h	1,265 \pm 0,029
	"	16h	1,410 \pm 0,031

(voir graphique de la figure 7)

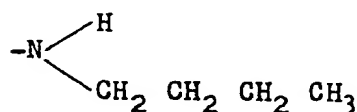
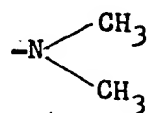
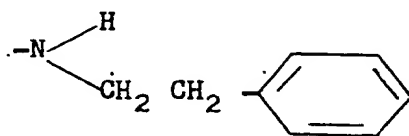
15 Le chlorhydrate de phenformine agit plus rapidement que le pamoate; en effet, on observe déjà une action à 4 heures, l'action maximum étant à 8 heures, mais elle s'épuise complètement à la 16e heure. Le pamoate a une durée d'action beaucoup plus longue et son action est plus régulière.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Sel de l'acide pamoïque et d'un biguanide N-substitué, de formule générale :



- 15 dans laquelle $-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$ représente un groupe choisi parmi les suivants :



2. Pamoate de phenformine.
3. Pamoate de metformine.
4. Pamoate de buformine.
- 30 5. Procédé de préparation d'un sel de l'acide pamoïque et d'un biguanide N-substitué, tel que défini en 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un pamoate alcalin sur un halogénhydrate d'un biguanide N-substitué choisi dans le groupe comprenant la
- 35 phenformine, la metformine et la buformine, en milieu aqueux, de préférence à la température ambiante, à raison de 2 équivalents

molaires d'halogénhydrate par équivalent molaire de pamoate, et on laisse cristalliser le précipité formé.

6. Procédé selon 5, caractérisé en ce que l'on opère en milieu hydroalcoolique, et on concentre ensuite jusqu'à précipitation du pamoate désiré.

7. A titre de médicament nouveau et plus particulièrement en tant que médicament hypoglycémiant à effet retard, les sels de l'acide pamoïque et de biguanides N-substitués, tels que définis en 1.

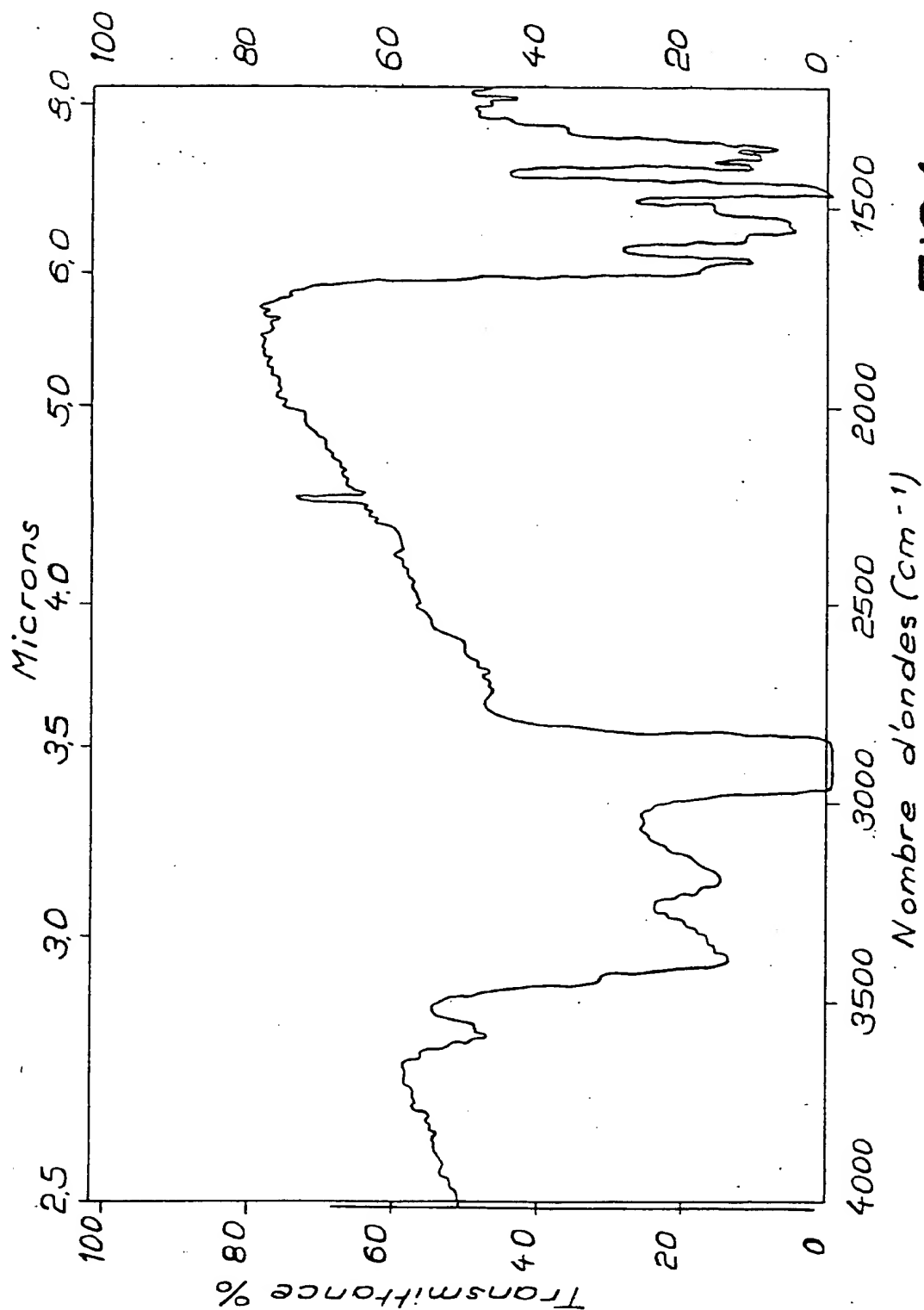


FIG.1

69 13814

PL. II. 7

2037002

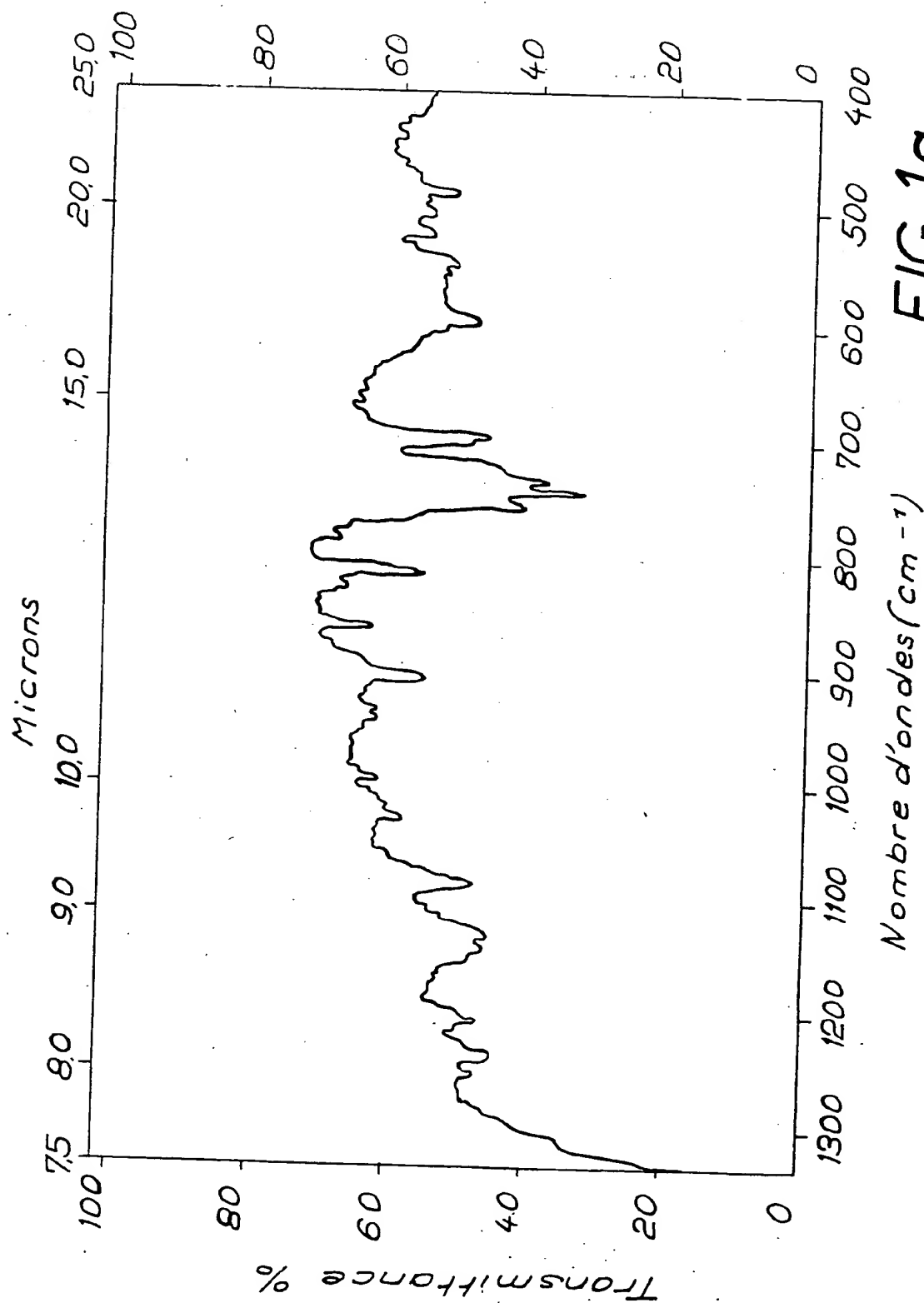


FIG. 1a

69 13814

PL. III. 7

2037002

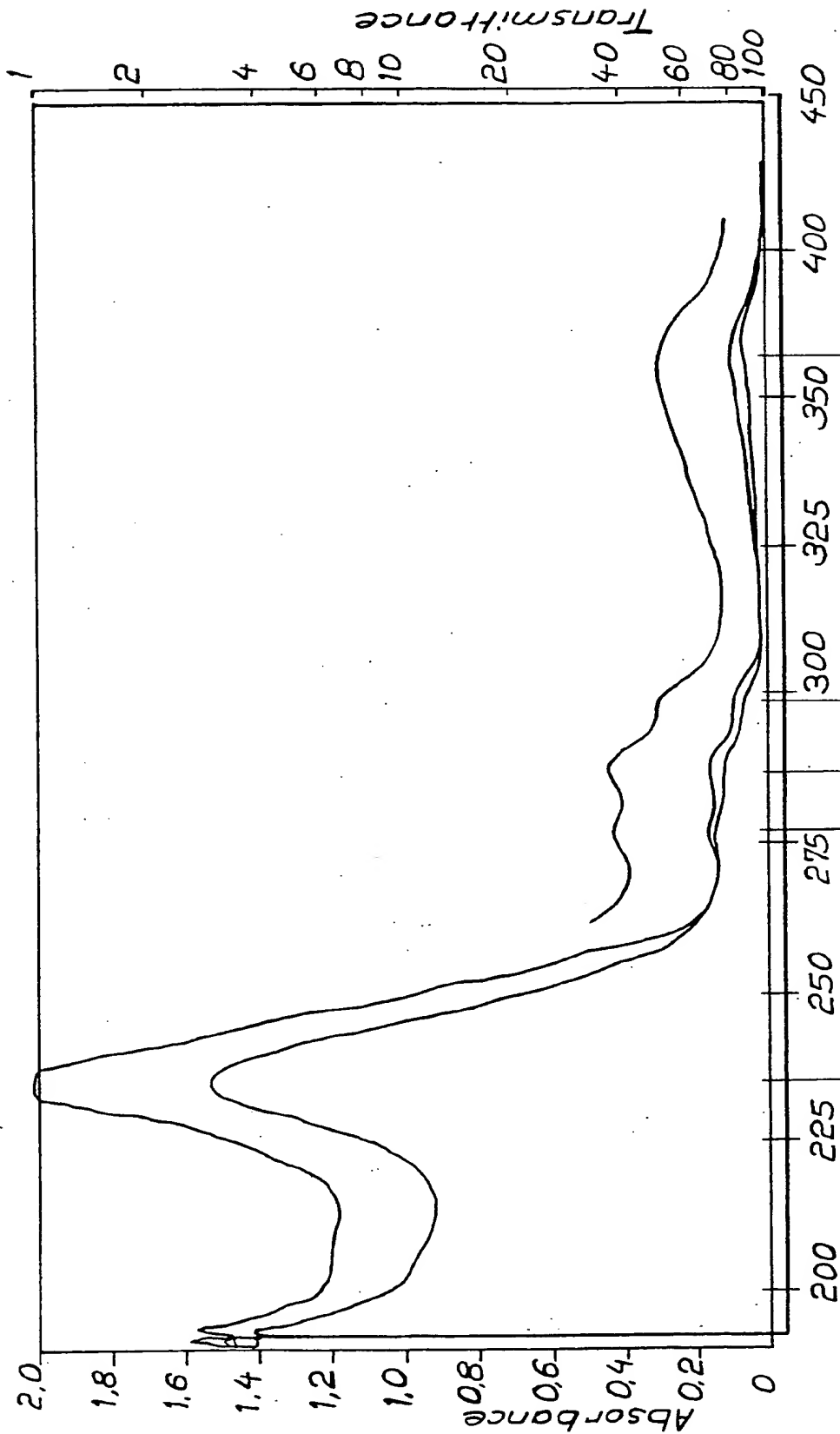
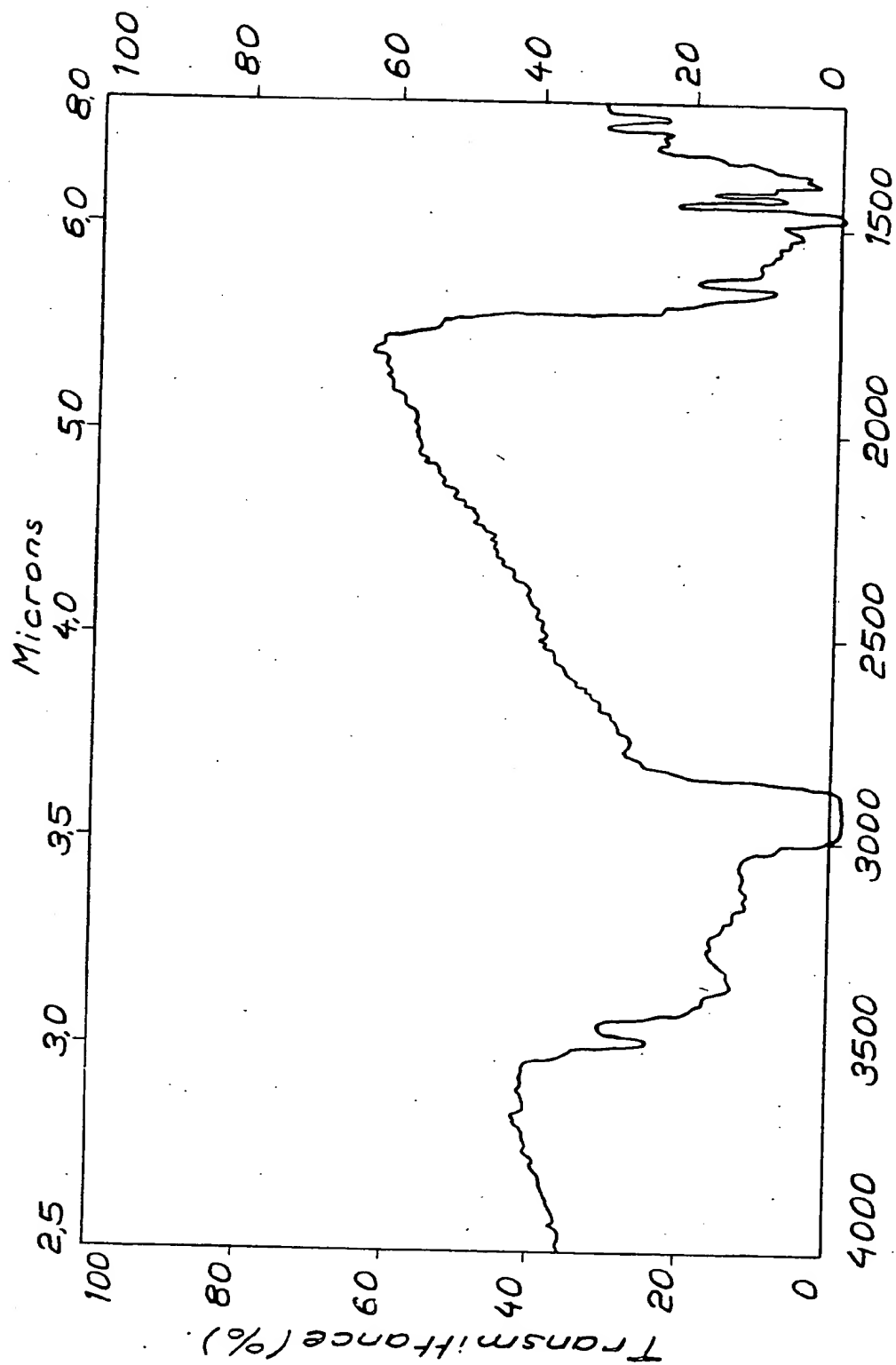


FIG.2

Longueur d'ondes (millimicrons)



Nombre d'ondes (cm⁻¹)

FIG. 3

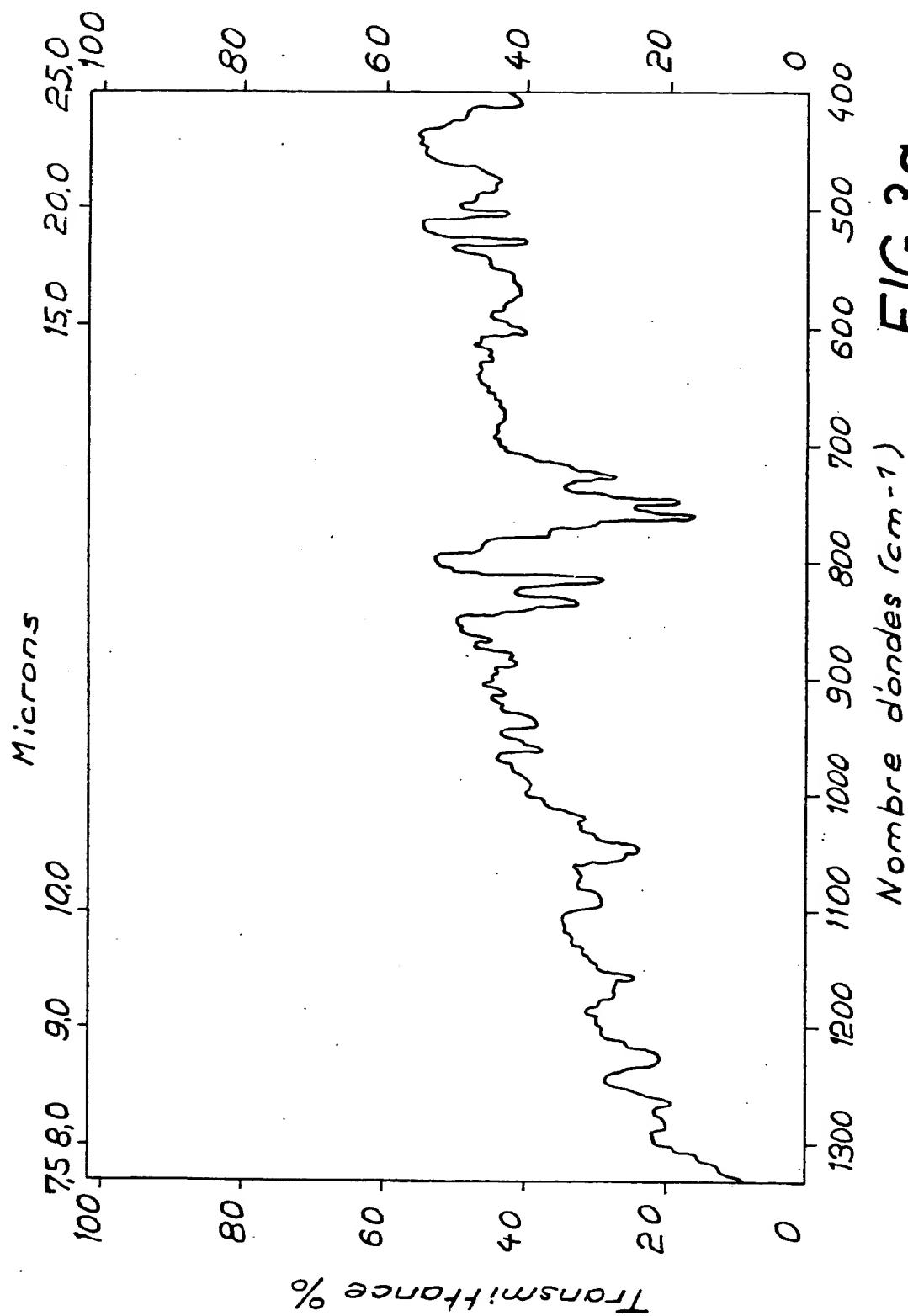
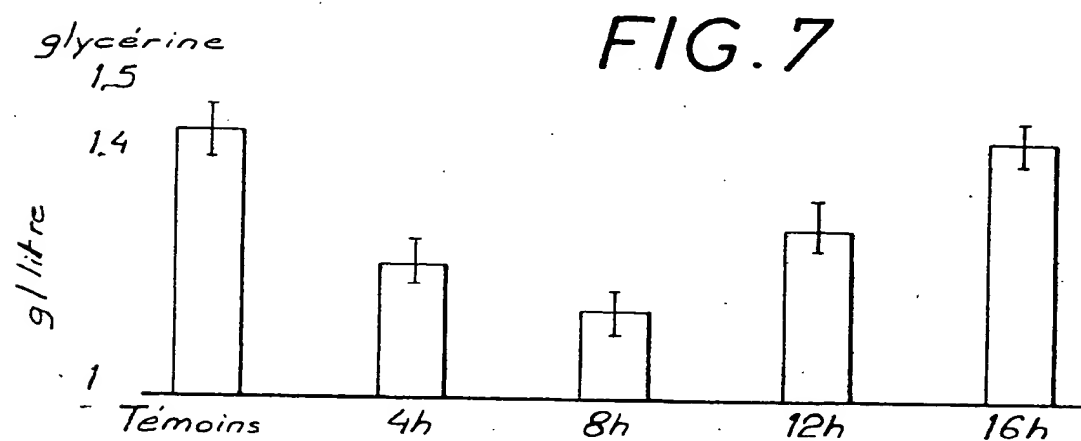
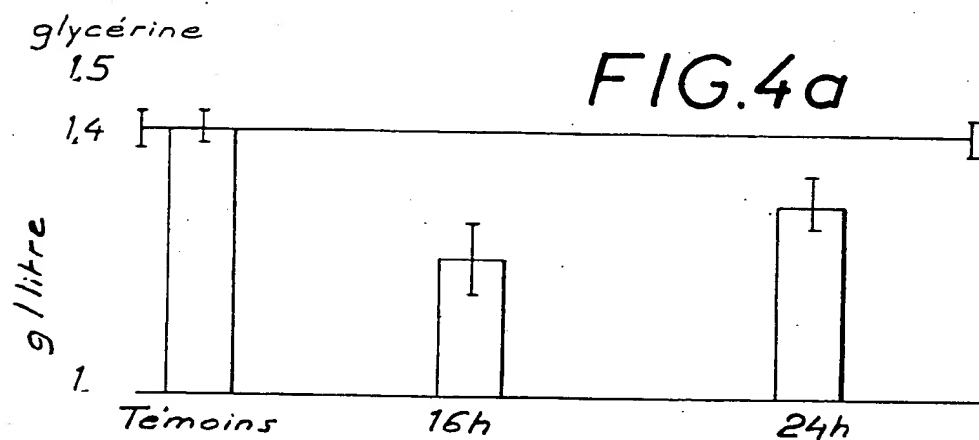
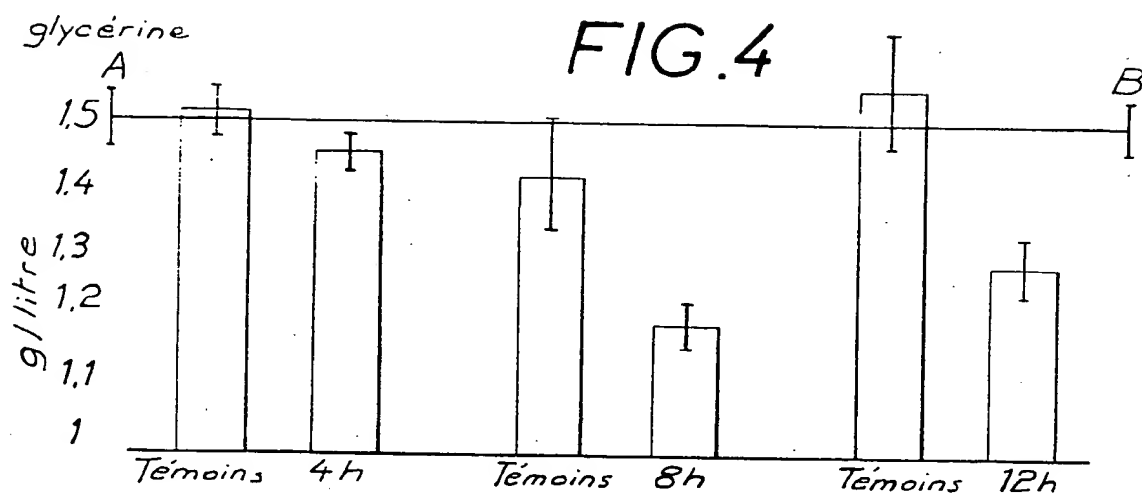
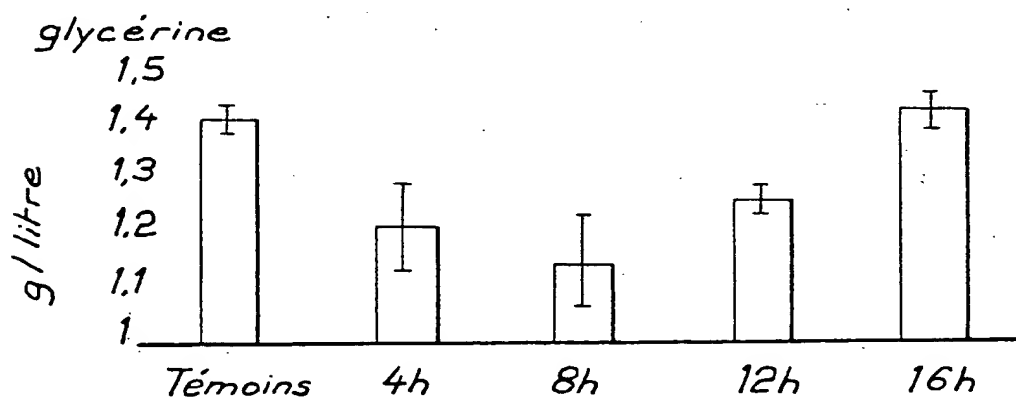
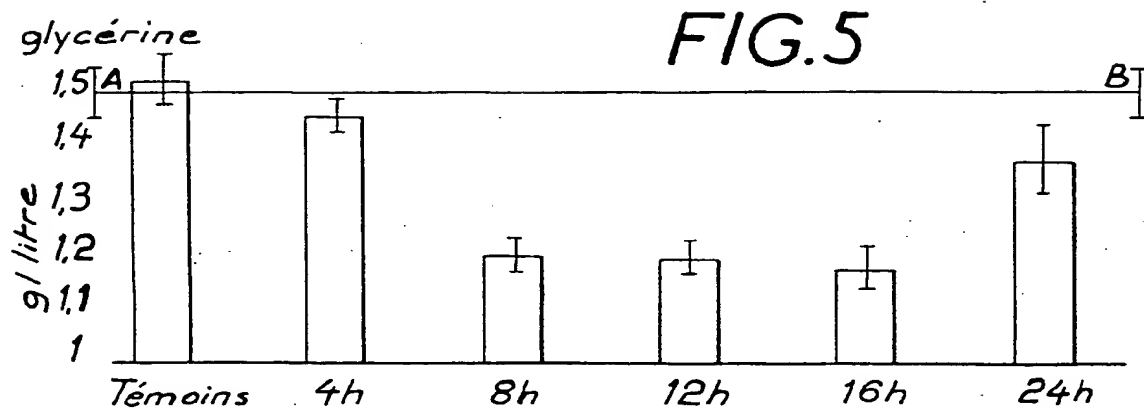


FIG. 3a

Nombre d'ondes (cm⁻¹)



**FIG.6**